

Estudio Comparativo de la Potencia Farmacológica de cuatro Preparaciones de Carbamacepina

Silvia GIARCOVICH *, José Luis CASTRO y María Amelia ENERO †

*Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica,
Universidad de Buenos Aires, Junín 956, 5° Piso,
(1113) Buenos Aires, Argentina*

RESUMEN. El objeto del presente estudio fue evaluar la potencia anticonvulsivante de tres formulaciones farmacéuticas de Carbamacepina y de la materia prima sin procesamiento, en ratones, frente al Pentilene-tetrazol (PTZ), una sustancia química convulsivante. Para ello se determinó el porcentaje de inhibición del efecto letal de PTZ con 4 dosis de cada formulación y de la materia prima. En este modelo experimental, los resultados señalan que no hay diferencias significativas en la capacidad de antagonizar el efecto de la dosis máxima de PTZ entre las 4 preparaciones bajo estudio. Por lo tanto, se sugiere que no diferirían en su efecto anticonvulsivante.

SUMMARY. "Comparative Study of the Pharmacologic Potency of four Preparations of Carbamacepin". The aim of the present study was to assess the anticonvulsant property of both the three carbamacepin pharmaceutical preparations and the raw material, in mice, after Pentilene-tetrazol (PTZ), a convulsant chemical. Thus, the percentage of inhibition of the lethal effect of PTZ with four doses of each preparation was determined. With this experimental model, the results indicate that there are no significant differences among the four preparations under study in the capacity to antagonize the PTZ maximal dose effect. Therefore, it is suggested that they would not differ in their anticonvulsant properties.

INTRODUCCION

Como forma de controlar la eficacia de Conformal® comprimidos una vez en el mercado, se decidió hacer un estudio en ratones que permitiera evaluar paralelamente al producto terminado, en la farmacia y al salir de planta, a la materia prima empleada y a una muestra de un producto similar de otra marca. Se decidió realizar un estudio en ratones ¹ que permitiera una evaluación en paralelo de las cuatro preparaciones citadas.

MATERIALES Y METODOS

Se utilizaron ratones Balb-C machos, no ayunados, de 20 a 25 g de peso, a los que se dividió en 4 grupos de 40 animales cada uno y un grupo control de 17

PALABRAS CLAVE: Carbamacepina, Efecto anticonvulsivante, Ratones.

KEY WORDS: Anticonvulsant effect, Carbamacepin, Mice.

* Autor a quien dirigir correspondencia

† *In Memoriam.*

ratones. En primer lugar, cada grupo se trató con distintas dosis de una de las siguientes preparaciones de Carbamacepina: a) Carbamacepina, materia prima en polvo (MP) provista por Laboratorio Elvetium; b) Conformal®, comprimidos, adquirido en una Farmacia (F); c) Conformal®, comprimidos, muestra de Planta (P) provistos por Laboratorio Elvetium y d) Tegretol®, comprimidos (T). Todos los comprimidos tenían 200 mg como cantidad declarada de droga activa. El grupo control recibió solamente vehículo. A su vez, cada grupo (n=40), correspondiente a cada preparación, consistió en cuatro subgrupos de diez ratones cada uno, a los que se administraron en forma de suspensión (en goma arábiga al 0,8%), por vía oral, dosis de 10, 20, 40 u 80 mg/kg de la formulación correspondiente. A los 80 min, todos los animales fueron tratados con una inyección de 140 mg/kg, i.p., de PTZ.

Se registró el número de ratones por dosis que sobrevivió hasta cumplidos los 20 min después de la administración del PTZ. El ensayo se consideró cumplido, o sea, la droga fue considerada efectiva, cuando su administración inhibió la contracción tónica final (que siempre lleva a la muerte del animal).

Las contracciones clónicas por PTZ no fueron impedidas, sólo que éstas rara vez conducían a la muerte del ratón dentro de los 20 min que duraba la experiencia.

El método y el criterio de aceptación elegidos se basan en los trabajos de Swinyard *et al.* ², que citan a las conclusiones en referencia al ayuno de los animales, de Schmutz ³ y de Koella ⁴ que describe 8 modelos para evaluar eficacia anti-convulsivante en la epilepsia llamada gran mal.

Ocasionalmente, una fase tónica de extensión que afecta a las 4 extremidades sigue al clonus. Todo animal que alcance esta fase tónica generalmente morirá mientras que aquellos ratones que no lleguen a la extensión tónica, a menudo sobrevivirán al ataque. Turner ¹ describe la técnica de Barnes *et al.* en ratones albinos adultos, donde el criterio es el siguiente: el ratón se considera protegido si una droga anticonvulsivante administrada 30 min antes que el PTZ previene la aparición de la extensión tónica de los miembros traseros.

RESULTADOS

Grupo Control

De 17 ratones tratados con 140 mg/kg de PTZ, i.p., todos murieron, antes de transcurridos 5 min, durante la contracción tónica final. Esto demuestra que la dosis usada de PTZ fue lo suficientemente alta como para provocar la muerte de la totalidad de los animales.

Grupos tratados con Carbamacepina:

En la Tabla 1 se reseñan los ratones que sobrevivieron hasta cumplidos 20 min de la administración del PTZ.

Estos resultados se graficaron (Figura 1) en una escala probabilística/log según corresponde a respuestas cuantales en ensayos indirectos, con el objetivo de linealizar las curvas de efecto-dosis obtenidas. La Tabla 2 muestra las DE₅₀ y sus límites de confianza (95%) obtenidos mediante la aplicación del método de Litchfield y Wilcoxon ⁵, a los resultados obtenidos.

Dosis (mg/kg) de Carbamacepina	Preparaciones ensayadas			
	MP	F	P	T
10	3/10	2/10	2/10	4/10
20	6/10	6/10	4/10	5/10
40	6/10	6/10	7/10	6/10
80	8/10	9/10	9/10	9/10

Tabla 1. Número de sobrevivientes / Número total (ver explicación en el texto).

	Formulaciones ensayadas			
	MP	F	P	T
LCS	9,7	12,8	16,7	8,7
DE50	20,3	22,0	23,8	17,8
LCI	42,7	38,0	38,8	36,7

Tabla 2. DE50 y límites de confianza de los resultados obtenidos ⁵.

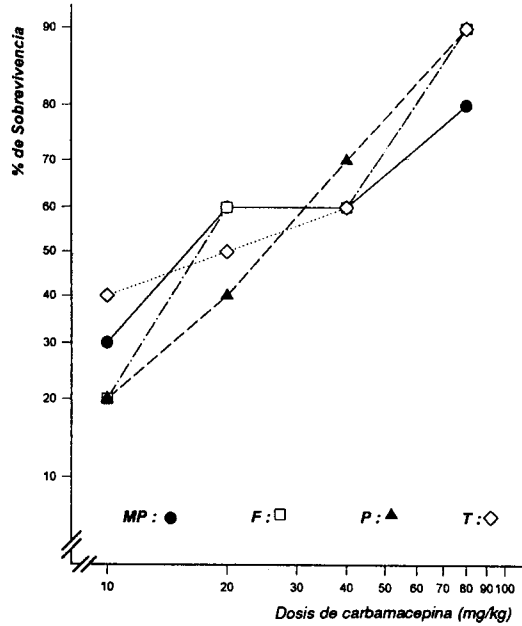


Figura 1. Curvas Porcentaje de Sobrevivientes vs Dosis de Carbamacepina (mg/kg) graficadas en escala probabilística/log. MP: Materia Prima. F: Conformal®, comprimidos, adquiridos en Farmacia. P: Conformal®, comprimidos, muestra de Planta. T: Tegretol®, comprimidos.

Las diferencias entre las DE50 de las preparaciones estudiadas no fueron estadísticamente significativas (Litchfield y Wilcoxon ⁵, $p > 0,05$).

DISCUSION

Los resultados del presente estudio mostraron que no se observan en el modelo utilizado diferencias significativas entre las preparaciones de Carbamacepina evaluadas.

El rango de los intervalos de confianza calculados es relativamente amplio. Esto es producto de la baja pendiente de la respuesta evaluada en función de la dosis y no está relacionado con el número de animales por grupo. Esta afirmación la podemos demostrar recalculando los resultados, asumiendo que hubieran dado una mayor pendiente o asumiendo doble número de animales por grupo, y comparándolos con los anteriores. Cuando se eleva artificialmente la pendiente de la curva respuesta-dosis, se observa una significativa reducción de los rangos de confianza indicando el aumento de la precisión del ensayo. Sin embargo, si a los mismos resultados porcentuales obtenidos en el presente trabajo los suponemos provenientes de un $n = 20$ por subgrupo ($n = 80$ por grupo), no se produce una disminución significativa del rango de confianza, o sea, no se eleva demasiado la precisión del ensayo.

El ensayo fue estadísticamente válido pues se demostró el efecto anticonvulsionante de carbamacepina, que resultó ser dependiente de la dosis administrada, lineal y de aceptable regresión; las curvas fueron paralelas y, por lo tanto, comparables entre sí. El cumplimiento de linealidad, regresión y paralelismo se realizó por ANOVA al 95%.

Como complemento al presente estudio sería interesante establecer qué formas polimórficas hay en la materia prima y cuáles en el producto terminado, ya que las variaciones polimórficas conducen a diferentes tamaños y formas de cristales y, consecuentemente, de empaquetamiento en las tabletas ⁶⁻⁸.

Por otro lado, es nuestra opinión que este trabajo se completaría con un estudio de biodisponibilidad relativa de las 4 preparaciones de Carbamacepina en humanos. Esto, eventualmente, permitiría detectar posibles diferencias biofarmacéuticas conducentes a diferencias en las velocidades de absorción y/o en la cantidad total absorbida de las preparaciones bajo estudio.

Agradecimientos. Agradecemos al Profesor Dr. Carlos María Baratti por su valiosa participación en la discusión de estos resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Turner, R. A. (1965) "Anticonvulsivants", en *"Screening Methods in Pharmacology"*, Academic Press, USA, págs. 79-164
2. Swinyard, E.A., W. Brown y L. Goodman (1952) *Fed. Proc.* **11**: 327-33
3. Schmutz, M. (1985) "Carbamacepine", en *"Handbook of Experimental Pharmacology"*, págs. 479-98
4. Koella, W.P. (1987) *"Animal experimental methods in the study of antiepileptic drugs"*, Symposium, págs. 295-326
5. Litchfield, J.T. y F. Wilcoxon (1949) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **96**: 99-106
6. Kala, H., U. Haack, U. Wenzel, G. Zessin y P. Pollandt (1987) "The crystallography behaviour of carbamazepine under compression pressure". *Pharmazie* **42**: 524-9
7. Krahn, F.U. y J.B. Mielck (1987) *Pharm. Acta Helv.* **62**: 9,247-51
8. Lefebvre, C., A.M. Guyot-Hermann, M. Draguet-Brughmans y R. Bouche (1987) *Pharm. Acta Helv.* **62**: 12, págs. 341-45